Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. H. L. Krüskemper

Die Bedeutung des Exophtalmus-produzierenden-Faktors für die Differentialdiagnose der endokrinen Ophtalmopathie

---

Beobachtungen an über 880 Patienten

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Marlies Dreyfürst

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0078

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. H. L. Krüskemper

Die Bedeutung des Exophtalmus-produzierenden-Faktors für die Differentialdiagnose der endokrinen Ophtalmopathie

Beobachtungen an über 880 Patienten

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Marlies Dreyfürst

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. med. H.L. Krüskemper

Referent
gez.:
Prof. Dr. med. F.A. Horster

Korreferent
gez.:
Priv. Doz. Dr. med. W. Wildmeister

1. H I S T O R I E

1.1 Experimenteller Exophthalmus

1.2 Thyreotropin und
Exophthalmus-produzierender-Faktor (EPF)

2. F R A G E S T E L L U N G

2.1 Kann dem EPF bei der Manifestation einer endokrinen Ophthalmopathie eine pathogenetische Rolle zugewiesen werden?

2.2 Ist der biologische Nachweis des EPF im Serum von differentialdiagnostischer Bedeutung bei der Frage, ob ein Patient an einer endokrinen Ophthalmopathie leidet?

3. M E T H O D E

3.1 Biologischer Nachweis des EPF

3.2 Ermittlung des Datenmaterials

3.3 Statistische Auswertung

4. E R G E B N I S S E

4.1 Gesamtübersicht: 880 Bestimmungen des EPF

4.2 Übersicht: 551 Bestimmungen

4.2.1 Altersverteilung bei 551 Bestimmungen

4.2.2 Endokrine Ophthalmopathie bei 551 Bestimmungen

4.2.3 Schilddrüsendiagnose

4.2.4 Relation von Schweregrad der endokrinen Ophthalmopathie, Schilddrüsenfunktion und positiver bzw. negativer EPF-Bestimmung

4.2.5 Betrachtung der Augensymptomatik

4.2.6 Betrachtung der Augenkomplikationen

4.2.7 Schilddrüsen-Konsistenz und EPF-Nachweis

4.2.8 EPF und Radio-Jod^{131}-Test

4.2.9 EPF und in vitro Parameter der Schilddrüsenfunktion

5. D I S K U S S I O N

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

7. L I T E R A T U R A N G A B E N

8. A N H A N G

Fragebogen

Korrelationskoeffizienten

Lebenslauf

1. HISTORIE

1.1 Experimenteller Exophthalmus.

Die Grundlage für die Untersuchungen zur Frage der endokrinen Genese des Exophthalmus bildeten die Entdeckung des thyreotropen Hormons (TSH) im Hypophysenvorderlappen (HVL) (LOEB u. BASSETT: 1928) und die tierexperimentellen Ergebnisse über den Einfluß des TSH auf die Schilddrüsenfunktion (KUSCHINSKY: 1933, LOESER: 1934, 1936, 1937).

Früher ordnete man dem ZNS die Hauptursache bei der Entwicklung des Exophthalmus zu (CLAUDE BERNARD). Dann beobachtete man die Bildung eines Exophthalmus im Tierexperiment nach Injektion von Vorderlappenextrakten aus Rinderhypophysen (LOEB u. FRIEDMAN: 1932). Ratten entwickelten eine Protrusio bulborum nach längerer Applikation von Propylthiouracil (SELLERS u. FERGUSON: 1949). Verstärkt wurde dieser Effekt durch zusätzliche Gabe von Cortison (CAMPBELL u. TONKS: 1955).
1949 unterschied JEFFERIES eine thyreotrope, metabolische und exophthalmogene TSH-Fraktion, indem er durch Jodidzusatz die thyreotrope Aktivität

eines HVL-Präparates stärker unterdrückte als die exophthalmogene.

Bei diesen Versuchen handelte es sich aber niemals um isolierte Thyreotropin-Präparate, sondern um Hypophysen-Gesamtextrakte, so daß man zwangsläufig auch andere trope Hormone wie ACTH, Gonadotropin, Prolaktin oder Wachstumshormon injizierte. Einzeln appliziert verursachten diese Hypophysen-Hormone niemals eine Protrusio, wohl aber die gemeinsame Injektion, wobei der Exophthalmus in gleicher Weise auftrat wie nach Thyreotropin-Injektion. (siehe auch Abschnitt 1.2)

Bisher gelang aber noch keine Identifizierung oder Isolierung dieses Exophthalmus-produzierenden-Faktors, sondern nur dessen biologischer Nachweis.

1.2 Thyreotropin und Exophthalmus-produzierender-Faktor (EPF).

1945 hat ALBERT beobachtet, daß Fische nach Injektion von Hypophysen-Gesamtextrakten einen Exophthalmus entwickelten. DOBYNS u. STEELMAN: 1953 injizierten einer Elritzen-Art (Fundulus heteroclitus) ein Thyreotropin-Präparat, dessen thyreotrope Aktivität durch 8%ige Trichloressigsäure weitgehend vermindert wurde. Diese Fische entwickelten ebenfalls einen Exophthalmus (Beweis zu l.l.)
1954 injizierten DOBYNS u. WILSON erstmals Nativserum von Patienten, die an endokriner Ophthalmopathie litten, in das Coelom der Elritzen ein, worauf diese Fische innerhalb von Stunden einen Exophthalmus produzierten.
Da der Fundulus heteroclitus in seiner Reaktion aber jahreszeitlichen Schwankungen unterlag (DOBYNS et al. 1961) wurde von DER KINDEREN et al. :196o der Karpfen (Cyprinus carpio) zum Nachweis des EPF verwendet. Dieser Fisch reagiert bei konstanten Versuchsbedingungen mit großer Zuverlässigkeit.
Diese Exophthalmus-Entwicklung wird mit einem Spezial-Mikroskop registriert (HORSTER: 1965) (Abb. 1)

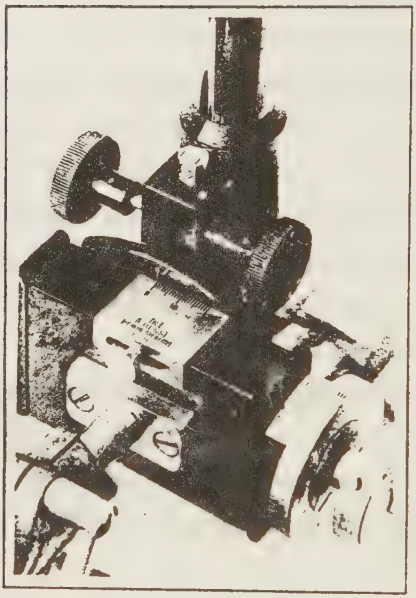

Abb. 1: Biologischer Nachweis des EPF: Meßskala und Mikrometerschraube mit Nonius; kleinster Meßbereich: 0,001 m.

Die Messwerte bezeichnen die Distanz zwischen den Cornealscheiteln beider Augen, der sogenannten Intercornealdistanz (ICD).
Nimmt diese ICD nach in vivo Injektion einer Substanz signifikant zu, so wird dieser Substanz eine exophthalmogene Wirkung zugesprochen.
Seit 1963 wird in der II. Med.Universitätsklinik Düsseldorf anstelle des Karpfens der Goldfisch Corassius auratus verwendet.
Beim Menschen wird die Bestimmung der Protrusio bulborum mit dem HERTEL'schen Exophthalmometer durchgeführt. Dabei wird der Abstand zwischen dem lateralen Orbitarand und dem vorderen Cornealscheitel bestimmmt.

2. FRAGESTELLUNG

Die Arbeit soll zur Klärung folgender Fragen beitragen:

2.1 Kann dem EPF bei der Manifestation einer endokrinen Ophthalmopathie eine pathogenetische Rolle zugewiesen werden?

2.2 Ist der biologische Nachweis des EPF im Serum von differentialdiagnostischer Bedeutung bei der Frage, ob ein Patient an einer endokrinen Ophthalmopathie leidet?

3. METHODE

3.1 Biologischer Nachweis des EPF

3.2 Ermittlung des Datenmaterials

3.3 Statistische Auswertung.

Zu 3.1

Zwischen 1963 und 1973 wurden an der II. Med.Universitätsklinik und Poliklinik in Düsseldorf ca. 3ooo Bestimmungen durchgeführt.

Über die Ergebnisse der EPF-Bestimmungen der Jahre 1962 bis 1965 hat HORSTER (1965)(lo) in seiner Habilitationsschrift ausführlich berichtet. Da in späteren Jahren die zur Prüfung der Schilddrüsenfunktion verwendeten in-vitro-Tests und auch die Untersucher sowie das technische Hilfspersonal mehrfach wechselten, wurde für die vorliegende Arbeit nur der Zeitraum von Januar 197o bis Dezember 1972 berücksichtigt, da während dieser Zeit die im Rahmen der Schilddrüsen-Ambulanz tätigen Untersucher und die in den angeschlossenen Laboratorien verwendeten Verfahren konstant waren. In diesen 3 Jahren wurden die 88o EPF-Bestimmungen durchgeführt.

Die Versuche fanden unter folgenden Bedingungen statt:

Die Goldfische (Carassius auratus) wogen 4-8 g. 24 Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere gewogen, je 6 in mehrkammerige Aquarien umgesetzt und ohne Nahrung gelassen. Am Versuchstag wurde bei den Fischen die Intercornealdistanz ICD bestimmt. Dazu wurden sie in eine feuchte Kammer gebettet, die zugleich als Messtisch diente, und dann mit einem Spezialmikroskop die ICD bestimmt. (siehe Abb. 1). Anschließend wurden die Fische der feuchten Kammer entnommen, mit einer 2oer Kanüle 0,1 ml Patienten-Serum/2g Fisch durch die Kloake in das Coelom injiziert und der Fisch in das Versuchsaquarium zurückgesetzt. Nach 4 Stunden wurde die erste ICD-Messung durchgeführt.
Zeigte sich eine Zunahme der ICD um 5% und mehr, so wurde dem Injektionsmaterial eine exophthalmogene Aktivität zugesprochen. (HORSTER: 1965). Bei den Goldfischen, die keine Änderung der ICD erkennen ließen, wurde ein zweites Mal Serum injiziert. Hatte sich nach weiteren 4 Stunden wiederum keine signifikante Änderung der ICD gezeigt, so sprach man dem Patienten-Serum keine exophthalmogene Aktivität zu.

Bei allen Versuchsreihen sind folgende Kontroll-Bestimmungen ausgeführt worden:

Gruppe A:	keine Injektion
Gruppe B:	Injektion von o,7%iger NaCl-Lösung in gleichen Zeitabständen wie bei den Versuchsgruppen.
Gruppe C:	Standard-Serum mit exophthalmogener Wirkung.

Zu 3.2

Bei den unter 3.1 genannten 88o Bestimmungen handelte es sich in 271 Fällen um Seren von Patienten, die in der Schilddrüsen-Ambulanz untersucht wurden. Die Seren von 6o9 Patienten wurden von auswärtigen Kliniken oder niedergelassenen Ärzten zugeschickt mit der Bitte, den EPF zu bestimmen.
Soweit diese per Post übermittelten Seren von größeren Krankenhäusern kamen (u.a. Med.Universitätsklinik Gießen, St.Josefs-Krankenhaus und Klinik für Diagnostik in Wiesbaden), konnte ich katamnestisch weitere Daten über klinische und labor-chemische Befunde erhalten. Die Durchsicht der Krankenblätter wurde dort von mir persönlich vorgenommen. Bei niedergelassenen Ärzten

und anderen Krankenhäusern versuchten wir mittels eines erstellten Fragebogens nähere Auskünfte zu erlangen. (Fragebogen siehe Anhang)
Das Ergebnis dieser Umfrage war jedoch so unbefriedigend, so daß nur 28o der auswärtigen Seren in die nähere Auswertung gelangen konnten. Zusammen mit den 271 in der Düsseldorfer Ambulanz gewonnenen Seren wurden somit insgesamt 551 Bestimmungen der nachfolgenden Beurteilung zugrundegelegt. (siehe Abschnitt 4 ERGEBNISSE).

Zu 3.3

Um eine einheitliche Auswertung der gewonnenen Daten zu erleichtern wurde eine Datenverarbeitungsanlage (DV) in Anspruch genommen.
Die Umsetzung der auf dem vorliegenden Fragebogen vermerkten Informationen in eine DV-gerechte Form machte anfänglich Schwierigkeiten.
Das schließlich entwickelte Verfahren, mit dem es möglich war, das angefallene Datenmaterial in einer Patienten-Matrix aufzunehmen, wird im Folgenden beschrieben.
Dieses Verfahren hat in jeder Phase der Auswertung den Vorteil, daß nur ein kleines, allgemein gehaltenes, aber dadurch flexibles Programm benötigt wird. Weiterhin gestattet dieses Programm Auswertungen vielseitiger Abfragekombinationen. Das Programm kann noch wesentlich

umfangreicheres Informationsmaterial bei kaum nennenswertem Änderungsaufwand bearbeiten und bietet sich daher für ähnlich gelagerte Problemstellungen an.

Um eine möglichst vielfältige Untersuchung zu ermöglichen, wurden zwei Programme erstellt:

1. Erstellung der Histogramme (MEDASS)
2. Erzeugung der Korrelationsdiagramme (STAT).

Das Programm MEDASS erzeugt Histogramme.
Dabei können zwei Fälle unterschieden werden:

1a) Es wird die Häufigkeit jeder Merkmalsausprägung für jedes Merkmal bestimmt. Diese Häufigkeit wird prozentual zur Gesamtzahl der untersuchten Patienten angegeben, und zusätzlich wird diese Häufigkeitsverteilung graphisch in Form von Histogrammen dargestellt.

2b) Es findet eine kombinierte Auszählung statt: es werden die Patienten ausgesondert, die in einer Merkmalsausprägung eines bestimmten Merkmals übereinstimmen. Mit dieser Teilmenge wird die Häufigkeit und die Häufigkeitsverteilung wie unter (1a) bestimmt. Merkmal und Merkmalsausprägung sind frei wählbar. Unter der so großen Zahl von Kombinationsmöglichkeiten wurde jedoch nur eine begrenzte Anzahl von Kombinationen

bestimmt, die eine interessierende medizinische Fragestellung beinhalten.

Mit dem Programm STAT können Korrelationskoeffizienten ermittelt werden. Dabei findet der Korrelationskoeffizient nach PEARSON (Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient) Verwendung:

$$r_p = \frac{[1][xy] - [x][y]}{\sqrt{\left([1][xx] - [x][x]\right)\left([1][yy] - [y][y]\right)}}$$

Dabei bedeuten:

$$f := \sum_{i=1}^{N} f_i$$

x_i Maßzahlen

y_i

N Stichprobengröße

r_p kann Werte aus dem Intervall $-1{,}0 \leq r_p \leq 1{,}0$ annehmen. Dabei werden die Korrelationen wie folgt angeordnet:

$0{,}0 \leq r_p < |0{,}2|$ keine Korrelation

$|0{,}2| \leq r_p < |0{,}4|$ schwache Korrelation

$|0{,}4| \leq r_p < |0{,}6|$ mittlere Korrelation

$|0{,}6| \leq r_p < |0{,}8|$ mittelstarke Korrelation

$|0{,}8| \leq r_p < |1{,}0|$ Hohe bzw. starke Korrelation

Bei der Darstellung der Tabellen wurde aus Platzgründen immer so verfahren, daß das Merkmal mit der größeren Zahl von Merkmalsausprägungen waagerecht ausgegeben wurde.

4. E R G E B N I S S E

4.1 Gesamtübersicht: 88o Bestimmungen des EPF

Insgesamt kamen 88o EPF-Bestimmungen zur Auswertung. Dabei stammte das Serum zu 72,61% (n = 639) von weiblichen und zu 27,39% (n = 241) von männlichen Patienten.

Die Auswertung der positiven EPF-Bestimmung
(= EPF-Nachweis)
(n = 5o4 = 57,27%)
zeigte folgende Geschlechtsverteilung:
72,62% (n = 366) weibliche und
27,38% (n = 138) männliche Patienten.

Bei 271 Bestimmungen (42,73%) konnte kein EPF nachgewiesen werden, hier handelte es sich um
72,61% (n = 273) weibliche Patienten und
27,39% (n = 1o3) männliche Patienten.

Nimmt man die Geschlechtsverteilung der 88o Fälle als Kriterium, so ergibt sich bei der positiven EPF-Bestimmung bzw. negativen EPF-Bestimmung:
(= kein EPF-Nachweis.

	EPF positiv	EPF negativ
weiblich n= 639 = loo %	n= 366 (57,28%)	n= 273 (42,72%)
männlich n= 241 = loo %	n= 138 (57,26%)	n= 1o3 (42,74%)

4.2 Übersicht: 551 Bestimmungen des EPF

Obwohl bei den 88o Bestimmungen im Vergleich zu den 551 hier ausgewählten Fällen ein quantitativ deutlicher Unterschied im empirischen Datenmaterial besteht, ist eine fast identische Verteilung der Geschlechts- u. EPF-Zugehörigkeit festzustellen:

Serum weiblicher Patienten: 72,o5% (n = 397)
Serum männlicher Patienten: 27,95% (n = 154)

Die Auswertung der positiven EPF-Bestimmung
n = 327 (59,35%)
zeigte folgende Geschlechtsverteilung:

71,25% (n = 233) weibliche und
28,75% (n = 94) männliche Patienten.

Bei den 224 Bestimmungen konnte kein EPF nachgewiesen werden (4o,65%). Hier waren
73,21% (n =164) weibliche und
26,79% (n = 6o) männliche Patienten.

Nimmt man die Geschlechtsverteilung der 551 Fälle als Kriterium, so ergab sich bei der positiven, bzw. negativen EPF-Bestimmung:

EPF	weiblich	männlich
positiv	n = 233	n = 96
negativ	n = 164	n = 6o

Vergleicht man mit der prozentualen Verteilung der insgesamt 88o Bestimmungen, so ist ersichtlich, daß die Anzahl der Patienten, die aus den unter 3.2 genannten Gründen näher untersucht werden konnten, einen repräsentativen Schnitt der Gesamtheit darstellen.

EPF	positiv	negativ
n= 397 weibl. = 1oo%	n= 233 = 58,63%	n= 164 = 41,31%
n= 154 männl. = 1oo%	n= 94 = 61,o4%	n= 6o = 38,96%

4.2. Altersverteilung bei 551 Bestimmungen:

Aus dem maschinell erstellten Computer-Histogramm ist ersichtlich, daß die meisten Patienten (64,61%) zwischen 3o und 5o Jahre alt sind.

4. Dezennium: 22,14% (n= 122)
5. Dezennium: 21,6o% (n= 119)
6. Dezennium: 2o,87% (n= 115)

Die Häufigkeit der endokrinen Ophthalmopathie in den betrachteten Dezennien stimmt mit den bislang in der Literatur bekannten Werten bezüglich der Manifestation von Ophthalmopathien mit und ohne Hyperthyreose überein.

Der dargestellte Sachverhalt diente als ausreichende Legitimation für die Beschränkung der Auswertungen auf die oben genannten Dezennien und Dezimierung der Verteilung zugunsten der Übersichtlichkeit. Die anderen Werte sind aus dem Computer-Histogramm zu entnehmen.

Unterscheidet man nun die positiven und negativen EPF-Bestimmungen, so entfallen auf die vorliegenden Dezennien bei positiver EPF-Bestimmung

4. Dezennium: 23,85% (n= 78)
5. Dezennium: 21,1o% (n= 69)
6. Dezennium: 19,57% (n= 64)

bei negativer EPF-Bestimmung

4. Dezennium: 19,64% (n= 44)
5. Dezennium: 22,32% (n= 5o)
6. Dezennium: 22,77% (n= 51)

Danach war die Altersverteilung bei positivem und negativem EPF-Nachweis nicht signifikant unterschiedlich. Es ergaben sich auch keine statistischen Differenzen zwischen den Seren aus der hiesigen Ambulanz und den per Post zugesandten Seren.
Ein Korrelationskoeffizient von 0,o3963 (ermittelt aus 547 Beobachtungen) bestätigt, daß zwischen Alter und EPF-Bestimmung keine Korrelation besteht.

4.2.2 Endokrine Ophthalmopathie bei 551 Bestimmungen:

Zur Zeit der EPF-Bestimmungen in den Jahren 197o bis 1972 teilte man die endokrine Ophthalmopathie noch in drei Schweregrade ein (KLEIN)

I Lidoedem, Exophthalmus

II Lidoedem, Chemosis u. Augenmuskelparese

III I u. II u. Komplikationen
(Ulzeration,
Konjunktivitis,
"maligner Exophthalmus")

Wobei die Kombination von Lidveränderungen (Oberlidretraktion), Protrusio bulbi und Heberparese als für die endokrine Ophthalmopathie typische orbitale Veränderungen angesehen wurden.

Es zeigt sich folgende Verteilung der Schweregrade

Bei den 551 Bestimmungen gab es in 8,35% (n= 47) der Fälle keine Angabe über das Ausmaß der endokrinen Ophtahlmopathie (e.O.); die Schweregrade der e.O. verteilten sich auf den größeren Teil der Stichprobe (n = 5o4 = 91,48%) wie folgt:

Grad I	66,79%	(n= 368)
Grad II	2o,15%	(n= 111)
Grad III	4,54%	(n= 25)

Unterscheidet man nach positiver und negativer EPF-Bestimmung, so ergibt sich folgende Verteilung für die 551 Patienten:

EPF positiv (n= 327) = 100%	Grad	EPF-negativ (n= 224) = 100%
7,03% (n = 23)	Keine Angabe	10,71% (n = 24)
65,14% (n = 213)	I	69,20% (n = 155)
23,24% (n = 76)	II	15,63% (n= 35)
4,59% (n = 115)	III	4,46% (n = 10)

Hier wurde auch für die negativen EPF-Bestimmungen, bei denen eine e.O. nicht belegt ist, die für die endokrine Ophthalmopathie übliche Gradeinteilung gewählt, damit ein Vergleich möglich wurde.

4.2.3 Schilddrüsen-Diagnose.

Für die Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit von EPF-Bestimmungen war von besonderem Interesse, welche Schilddrüsenfunktion bei den Patienten vorlag, deren Serum untersucht wurde. Denn bei Hyperthyreosen bereitete die Ophthalmopathie bisher nur in seltenen Fällen (nicht-endokrine Augenmuskelparese, Lidoedem conjunktivale Injektion) differentialdiagnostische

Schwierigkeiten, wobei sich die Diagnose der Hyperthyreose gleichermaßen auf klinische Befunde, wie auch auf eine in vivo und in vitro Diagnostik mit Radio-Nukleiden stützte. Die folgenden Angaben tragen dieser Frage Rechnung:

Bei 99 Bestimmungen (17,97%) wurde eine Hyperthyreose angegeben;

bei 452 Bestimmungen (82,o3%) wurde die Schilddrüsenfunktion als "normal" bezeichnet.

Diese Angaben weisen darauf hin, daß bei über 8o% der Patienten eine Hyperthyreose als Hinweis auf die endokrine Genese der Ophthalmopathie fehlte und damit die EPF-Bestimmung als differentialdiagnostisches Kriterium zur Frage "endokriner oder nicht endokriner Ophthalmopathie" in Anspruch genommen werden mußte. Bei diesen 452 Bestimmungen "ohne Hyperthyreose" ergab sich in 269 Fällen (59,51%) ein positiver und in 183 Fällen (4o,5o%) ein negativer Nachweis.

Teilt man weiter nach positivem und negativem EPF auf, so hatten bei

<u>positivem EPF</u> (n = 327)

lo,53% (n= 58) eine Hyperthyreose und

48,83% (n= 269) keine Hyperthyreose (darunter n = 2o ohne Angabe).

negativem EPF (n = 224)

7,44% (n = 41) eine Hyperthyreose und

33,2o% (n = 183) keine Hyperthyreose (darunter n = 18 ohne Angabe).

Setzt man die Anzahl der positiven und der negativen EPF-Bestimmungen jeweils gleich loo%, so ergibt sich:

positiver EPF (n = 327)		negativer EPF (n= 224)	
17,74% (n = 58)	Hyperthyreose	18,3o% (n = 41)	
86,26% (n = 269)	keine Hyperthyreose	81,7o% (n = 183)	

Auffällig ist bei diagnostizierter Hyperthyreose und endokriner Ophthalmopathie (n = 399), daß bei 41 Bestimmungen der EPF biologisch nicht nachweisbar war. Betrachtet man die Korrelationskoeffizienten von o,15468 (ermittelt aus 5o7 Bestimmungen) so wird deutlich, daß zwischen Schilddrüsenfunktionsdiagnose und EPF keine Korrelation besteht.

4.2.4 Relation von Schweregrad der endokrinen Ophthalmopathie, Schilddrüsenfunktion und positiver bzw. negativer EPF-Bestimmung.

Die vorangegangene Aufstellung (Seite 22/23) zeigt,

daß bei 82,o3% die EPF-Bestimmung bei Augenveränderungen o h n e Hyperthyreose in Anspruch genommen wurde.
Wir versuchten deshalb auch die Frage zu beantworten, welcher Zusammenhang sich zwischen Schweregrad der Ophthalmopathie und Indikation zur EPF-Bestimmung ergab.
Die folgende Aufstellung gibt Auskunft über den Schweregrad der Ophthalmopathie und über An- oder Abwesenheit einer Hyperthyreose:

Bei POSITIVER EPF-Bestimmung (327 Fälle) sieht die Verteilung wie folgt aus:

Tabelle 1

E.O.-Grad		SCHILDDRÜSEN-DIAGNOSE		
		KEINE Angabe	Hyperthyreose	keine Hyperthyreose
I	65,14%	7,51%	2o,19%	72,3o%
	N= 213 = loo%	N= 16	N= 43	N=154
II	23,24%	2,63%	13,16%	84,21%
	N= 76 = loo%	N= 2	N= lo	N= 64
III	4,59%		2o,oo%	8o,oo%
	N= 15 = loo%		N= 3	N= 12
Keine Angabe	7,o3%	8,7o%	8,7o%	82,61%
	N= 23 = loo%	N= 2	N= 2	N= 19

Tabelle 1

Absolute und prozentuale Verteilung der Patienten mit und ohne Hyperthyreose bei positivem EPF-Nachweis in Abhängigkeit vom Schweregrad der Augensymptome (4.2.4)

Bei NEGATIVER EPF-Bestimmung (224 Fälle) ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 2

E.O.Grad		SCHILDDRÜSEN-DIAGNOSE keine Angabe	Hyperthyreose	keine Hyperthyreose
I	69,2o%	7,1o%	22,5o%	7o,33%
	N= 155 = 1oo%	N= 11	N= 35	N= 1o9
II	15,63%	8,57%		91,43%
	N= 35 = 1oo%	N= 3		N= 32
III	4,46%	2o,oo%		8o,oo%
	N= 1o = 1oo%	N= 2		N= 8
keine Angabe	1o,71%	8,33%	25,oo%	66,67%
	N= 24 = 1oo%	N= 2	N= 6	N= 16

Tabelle 2

Absolute und prozentuale Anzahl der Patienten mit und ohne Hyperthyreose bei negativem EPF-Nachweis in Abhängigkeit vom Schweregrad der Augensymptome (4.2.4)

Bei der in der folgenden Zusammenstellung (Tabelle 3) gewählten Einteilung kommt die Beanspruchung der EPF-Bestimmung in Verbindung zur Schilddrüsenfunktion und dem Schweregrad der endokrinen Ophthalmopathie nochmals zum Ausdruck:

Es wurden bei Grad I in etwa 7o%,

bei Grad II in 86% und

bei Grad II in 76% der Fälle

EPF-Bestimmungen bei Patienten o h n e Hyperthyreose

durchgeführt.

Tabelle 3

E.O.Grad I

66,79% der Fälle (oder loo%
N= 368

14,16% mit Hyperthyreose (oder 21,2o%)
N= 78

46,46% ohne Hyperthyreose (oder 69,57%)
N= 256

E.O.Grad II

2o,15% der Fälle (oder loo,oo%)
N= 111

1,81% mit Hyperthyreose (oder 9,o1%)
N= 1o

17,42% ohne Hyperthyreose (oder 86,49%)
N= 96

E.O.Grad III

4,54% der Fälle (oder loo,oo%)
N= 25

0,54% mit Hyperthyreose (oder 12,oo%)
N= 3

3,45% ohne Hyperthyreose (oder 76,oo%)
N= 19

Tabelle 3

Schilddrüsen-Funktion und die Schweregrade der endokrinen Ophthalmopathie (4.2.4)

Tabelle 4

ohne Hyperthyreose	N= 379	Grad I	Grad II	Grad III
EPF Positiv	N=230 = 100%	N= 154 = 66,96%	N= 64 = 27,83%	N= 12 = 5,22%
EPF Negativ	N= 149 100%	N= 109 = 73,15%	N= 32 = 21,47%	N= 8 = 5,37

Tabelle 4

Aufteilung der einzelnen E.O.-Grade auf positiven und negativen EPF bei Patienten ohne Hyperthyreose

Bei 42 Patienten (7,62% der 551 Bestimmungen) wurde bezüglich der Schilddrüsenfunktion entweder keine Angabe gemacht (n= 32) oder eine Hypothyreose angegeben.

Da besonders die Patienten o h n e Hyperthyreose (n= 379) von Interesse für die Beurteilung der EPF-Bestimmung sind, ergibt die obige Tabelle 4 entsprechende Informationen.

4.2.5 Betrachtung der Augensymptomatik
(Exophthalmus, Lidoedem, Plegie von Augenmuskeln, unvollständiger Lidschluß).

Zunächst die Gesamtverteilung bei 551 Bestimmungen

A. Nur ein Augensymptom	79,48% (n= 438)
B. Zwei Symptome	11,44% (n= 63)
C. Drei und mehr Symptome	3,81% (n= 21)
D. Keine Symptome	5,26% (n= 29)

Diese Einteilung scheint erlaubt, da die EPF-Bestimmung erfahrungsgemäß vor allem dann gefordert wurde, wenn nur ein Augensymptom (Exophthalmus oder Plegie oder Lidoedem) vorlag, da zwei oder mehr Augensymptome die Diagnose einer endokrinen Ophthalmopathie erleichtern bzw. bestätigen und eine EPF-Bestimmung oft überflüssig erscheinen ließ.
In der Tabelle 5 sind diese Daten aufgeschlüsselt nach positivem und negativem EPF.

Tabelle 5

EPF Positiv N= 327 = 1oo%	AUGENSYMPTOMATIK	EPF Negativ N= 224 = 1oo%
77,37% (N= 253)	A. ein Symptom	82,59% (N= 185)
13,46% (N= 44)	B. zwei Symptome	8,48% (N= 19)
3,98% (N= 13)	C. drei u. mehr Sym.	8,57% (N= 8)
5,2o% (N= 17)	D. kein Symptom	5,36% (N= 12)

Tabelle 5

Verteilung der Augensymptomatik bei Patienten mit positivem und negativem EPF (4.2.5)

Aus der Tabelle 5 ist zu ersehen, daß bei Patienten mit positivem und negativem EPF die Augensymptomatik fast gleich verteilt war. Aus der Untersuchung einer Korrelation zwischen Augensymptomen und EPF ergab sich ein Korrelationskoeffizient von o,o1993 (ermittelt aus 349 Bestimmungen), der obiges Ergebnis unterstreicht.

Tabelle 6

EPF positiv	Augensymptomatik	EPF negativ
57,76% N= 253	A. ein Symptom N= 438=1oo%	42,24% N= 185
69,84% N= 44	B. zwei Symptome N= 63=1oo%	3o,16% N= 19
61,9o% N= 13	C. drei u. mehr Sym. N= 21=1oo%	38,1o% N= 8
58,62% N= 17	D. kein Symptom N= 29=1oo%	41,38% N= 12

Augenkomplikationen wurden von den Einsendern nicht immer einem Schweregrad zugeordnet und sollen deshalb gesondert angeführt werden.

4.2.6 Betrachtung der Augenkomplikationen (Chemosis, Konjunktivitis, Ulzeration)

Zunächst wiederum die Gesamtverteilung der 551 Patienten:

Keine Komplikationen	93,65% (N= 516)
Chemosis	1,63% (N= 9)
Konjunktivitis	1,81% (N= 1o)
Ulzeration	1,27% (N= 7)
Chemosis mit Ulzeration/Konjunktivitis	0,38% (N= 2)
Konjunktivale Injektion	1,27% (N= 7)

Anschließend in Tabelle 7 die Verteilung bei positivem und negativem EPF.

Tabelle 7

EPF Positiv N= 327 = 100%			AUGENKOMPLIKATIONEN	EPF Negativ N= 224 = 100%		
91,74%	(N=	300)	keine Komplikationen	96,43%	(N=	216)
2,75%	(N=	9)	Chemosis	0,00%	(N=	0)
1,22%	(N=	4)	Konjunktivitis	2,68%	(N=	6)
1,84%	(N=	6)	Ulzeration	0,45%	(N=	1)
0,31%	(N=	1)	Chemosis u. Konjunktivitis/Ulzeration	0,45%	(N=	1)
2,14%	(N=	7)	Konjunktivale Injektion	0,00%	(N=	0)

Tabelle 7

Vorkommen von Augenkomplikationen bei Patienten mit positivem und negativem EPF (4.2.6).

Aus der obigen Aufstellung ist zu ersehen, daß bei der überwiegenden Anzahl der untersuchten Patienten keine Augenkomplikationen vorkamen. Zusammen mit dem Korrelationskoeffizienten von 0,11683 (ermittelt aus 224 Bestimmungen) läßt sich kein Unterschied zwischen positivem und negativem EPF feststellen.

4.2.7 Schilddrüsen-Konsistenz und EPF-Nachweis

zunächst bei der Gesamtzahl der 551 Bestimmungen:

keine Struma	42,47%	(N= 234)
diffuse Struma	43,o1%	(N= 237)
knotige Struma	14,52%	(N= 8o)

Unterteilt man obige Zahlen in jeweils den Anteil von positivem und negativem EPF, so ergeben sich folgende Zahlen:

Tabelle 8

EPF Positiv N= 327 = 1oo%	SCHILDDRÜSEN KONSISTENZ	EPF Negativ N= 224 = 1oo%
46,48% (N= 152)	keine Struma	36,61% (N= 82)
41,59% (N= 135)	diffuse Struma	45,o9% (N= 1o1)
11,93% (N= 39)	knotige Struma	18,3o% (N= 41)

Tabelle 8

Schilddrüsenkonsistenz zum Zeitpunkt der EPF-Bestimmung (4.2.7).

Auch hier ist der jeweilige Anteil bei positivem und negativem EPF annähernd gleich. Bei etwa 4o% der Patienten hatte sich keine Struma entwickelt und bei

eben so vielen fand sich eine diffuse Struma. Nimmt man den Korrelationskoeffizienten von 0,1378 (ermittelt aus 513 Beobachtungen) so bestätigt er, daß zwischen Schilddrüsenkonsistenz und dem EPF keine Korrelation besteht.

4.2.8 EPF und Radio-Jod^{131}-Test.

Zunächst bei der Gesamtzahl von 551 Patienten

1. Jodid- u. Hormonphase normal oder erniedrigt 44,46% (N= 245)
2. PBJ^{131} (Parameter der Hormonphase) erhöht 27,22% (N= 15o)

In der Tabelle 9 nun die Anzahl der positiven und negativen EPF-Bestimmungen:

Tabelle 9

EPF positiv N= 327 = 1oo%		RADIO-JOD^{131}-TEST	EPF negativ N= 224 = 1oo%	
44,o4%	(N= 144)	Jod- u. Hormonphase normal/erniedrigt	45,o9%	N= 1o1)
25,38%	(N= 83)	PBJ 131 erhöht	29,91%	(N= 67)

Tabelle 9

Der Radio-Jod^{131}-Test bei Patienten mit positivem und negativem EPF (4.2.8).

Bei etwa einem Viertel der Patienten mit positivem und negativem EPF war das radioaktive Protein-bound-Jodine als Parameter der Hormonphase erhöht.
45% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine normale oder erniedrigte Jod- und Hormonphase als Ausdruck einer nicht erhöhten Schilddrüsenfunktion.

Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit positivem und negativem EPF wiederum unterstrichen durch den Korrelationskoeffizienten von o,olo85 (bei 395 Bestimmungen).

4.2.9 EPF und in vitro Parameter der Schilddrüsen-Funktion

1. Protein-bound-Jodine (PBJ^{127})
2. Trijodthyronin-Test (T_3-uptake)
3. Tetrajodthyronin = Thyroxin (T_4)

1. PBJ^{127} i.S.

Bei der Gesamtzahl der 551 Patienten:

Normalwert (oder erniedrigt)	79,31%	(N= 437)
erhöhte Werte	2o,69%	(N= 114)

2. T_3 - uptake

Bei der Gesamtzahl der untersuchten 551 Seren:

Normalwerte (oder erniedrigt)	99,92%	(N= 512)
erhöhte Werte	7,o8%	(N= 39)

3. T_4 i.S.

Bei der Gesamtzahl der 551 EPF-Bestimmungen:

Normalwerte (oder erniedrigt)	91,29%	(N= 5o3)
erhöhte Werte	8,71%	(N= 48)

In der Tabelle lo nun die Aufteilung nach positivem und negativem EPF

Tabelle lo

EPF Positiv N= 327 = loo%	LABOR-CHEMISCHE WERTE	EPF Negativ N= 224 = loo%
	PBJ^{127} im Serum	
79,51% (N= 26o)	normal/erniedrigt	79,o2% (N= 177)
2o,49% (N= 67)	erhöht	2o,98% (N= 47)
	T_3 - uptake	
95,72% (N= 313)	normal/erniedrigt	88,84% (N= 199)
4,28% (N= 14)	erhöht	11,16% (N= 25)
	T_4 im Serum	
92,97% (N= 3o4)	normal/erniedrigt	88,84% (N= 199)
7,o3% (N= 23)	erhöht	11,16% (N= 25)

Tabelle lo

Labor-chemische Untersuchungen dem positiven und dem negativen EPF zugeordnet (4.2.9)

Bei der Aufteilung der labor-chemischen Untersuchungen nach positivem und negativem EPF fällt kein signifikanter Unterschied auf. Die Betrachtung der einzelnen Korrelationskoeffizienten unterstützt diese Feststellung.

PBJ^{127}	i.S.	o,o1277	(bei 297 Beobachtungen)
T_3	i.S.	o,o9853	(bei 34o Beobachtungen)
T_4	i.S.	o,o6751	(bei 238 Beobachtungen)

5. DISKUSSION

Die Sektion SCHILDDRÜSE der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zählt die "endokrine Ophthalmopathie" zu den Schilddrüsenkrankheiten (15).
Die Ätiologie dieser Krankheit ist ebenso wenig geklärt, wie die des Morbus Basedow (35).
Neuere Befunde sprechen dafür, daß sowohl immunpathologische wie auch endokrine Störungen Voraussetzung für die Manifestation einer endokrinen Ophthalmopathie sind (Übersicht bei 27).
Lange Zeit gab man dem Hypophysenvorderlappen eine zentrale Stellung bei der Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie (Übersicht bei 13); hierbei schien besonders ein sogenannter Exophthalmus-produzierender-Faktor (EPF) die entscheidende pathogenetische Rolle zu spielen (3, 9), zumal er sich vorzugsweise im Serum von Patienten nachweisen ließ, die an sogenannten endokrinen Augensymptomen litten (9, 12, 26, 28).

Die krankheits-spezifische Bedeutung des EPF wurde allerdings bereits 1962 in Frage gestellt, als der EPF auch im Serum von den Patienten nachgewiesen wurde, die an einer Akromegalie oder an einem Cushing-Syndrom litten (31). Auch BLOTTNER et al. (4) äußerten Zweifel an der Spezifität der Methode des

EPF-Nachweises, obwohl immer wieder Einzelbeobachtungen (18) zeigten, wie sehr der EPF-Nachweis differentialdiagnostisch z.B. bei einseitigem Exophthalmus hilfreich sein konnte.

Es schien deshalb sinnvoll, anhand eines größeren Materials eine statistische Auswertung von EPF-Bestimmungen zu versuchen.

Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf insgesamt 880 EPF-Bestimmungen. Davon stammen 609 Seren aus zugesandtem Material und 271 Seren aus der Düsseldorfer Schilddrüsen-Ambulanz (Abschnitt 3.2).

Die zahlreichen klinischen und in vitro Parameter der Schilddrüsenfunktion, die zum großen Teil den Krankengeschichten entnommen, zum kleineren Teil aber auch mittels eines erstellten Fragebogens erhalten wurden, wurden über eine Datenverarbeitungsanlage ausgewertet (Abschnitt 3.3). Hierbei wurden im Programm MEDASS Histogramme erstellt, welche Auskunft über die Häufigkeit jeder Merkmalsausprägung geben. In einem zweiten Programm STAT ermittelten wir die Korrelationskoeffizienten einzelner Parameter zueinander.

Auf Grund lückenhafter Angaben konnten von den 880 EPF-Bestimmungen nur 551 ausgewertet werden.

Diese 551 Seren stellten jedoch eine repräsentative Auswahl dar, in Bezug auf Geschlechts- und EPF-Verteilung.

So waren 72% der Seren von weiblichen und 28% von männlichen Patienten. Von diesen 551 Seren war das Verhältnis von positivem zu negativem EPF wie 6 : 4. In beiden Gruppen war das weibliche Geschlecht mit rund 72% vertreten (12); das Korrelationsdiagramm gibt hier eine schwache Korrelation von o,2146 an für das Verhalten von EPF zu Geschlecht (Abschnitt 1 und 4.2).

Bei 8o% der Patienten, bei denen der EPF bestimmt wurde, lag nur ein Augensymptom vor (Exophthalmus, Plegie oder Lidoedem). Hier wurde die EPF-Bestimmung zur Diagnoseerleichterung einer endokrinen Ophthalmopathie herangezogen. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen positivem und negativem EPF (Abschnitt 4.2.5). Teilt man die endokrine Ophthalmopathie in drei Schweregrade ein, so litten die Patienten hauptsächlich an Schweregrad I (66%). Auch da gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen positivem und negativem EPF (Abschnitt 4.2.2).

Bei 82% der Patienten war die Schilddrüsenfunktion normal, so daß bei diesen Patienten eine Hyperthyreose als Hinweis auf eine endokrine Ophthalmopathie fehlte und die EPF-Bestimmung in Anspruch genommen wurde. Hier fanden wir unter den euthyreoten, aber auch unter den hyperthyreoten Patienten wiederum das Verhältnis von positivem zu negativem EPF wie 6 : 4 (Abschnitt 4.2.3).

Die Schilddrüsenfunktion wird durch das Ergebnis des Radio-Jod^{131}-Tests und der in vitro Parameter bestätigt (PBJ^{127}, T_3, T_4). Auch in Relation zu diesen Werten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen positivem und negativem EPF (Abschnitt 4.2.8 und 4.2.9). Die Verteilung des EPF bei hyperthyreoter und nicht hyperthyreoter Stoffwechsellage (gesichert durch klinische Symptomatik, den Radio-Jod^{131}-Test und die labor-chemischen Ergebnisse), sowie bei An- oder Abwesenheit einer Struma und bei Vorhandensein oder Fehlen von Augenkomplikationen zeigte keine Korrelation zu positivem oder negativem EPF.
Es kann also aus dem positiven EPF-Nachweis beziehungsweise seinem Fehlen keine differentialdiagnostische Aussage über die endokrine Opthalmopathie gemacht werden.
Andere Autoren (9) haben diese fehlende Korrelation in ihren Analysen auch beschrieben.
Auch in Bezug auf das Alter fehlt eine Korrelation zu positivem oder negativem EPF. Hier stellt man lediglich die gleiche Altersverteilung (4. bis 6. Dezennium) fest, die bisher in der Literatur (lo, 16) bezüglich der Manifestation von Ophthalmopathien mit oder ohne Hyperthyreose beschrieben wurde.
Seit dem der TRH-Test zur Verfügung steht und sich bei endokrin-aktiven Opthalmopathien als diffenrential-diagnostisch nützlich erwies (27), hat die Bedeutung

der EPF-Bestimmung an differentialdiagnostischer Wertigkeit schnell verloren. Zudem ist es bisher nicht gelungen, den EPF eindeutig zu isolieren oder gar zu synthetisieren (17). Er muß demnach als ein hypothetischer Faktor gelten, ohne daß man dem Hypophysenvorderlappen jegliche pathogene Bedeutung absprechen kann (29).

Neueste Publikationen über Schilddrüsenkrankheiten (16) berücksichtigen bezüglich der endokrinen Ophthalmopathie gleichermaßen immunpathogenetische wie endokrinologische Störmöglichkeiten.

Unter den immunpathogenetischen Faktoren kommen den sogenannten Thyroid stimulating Immunglobulins (TSI) - die auch den LATS (11) einschließen können - entscheidende Bedeutung zu (25, 27, 3o, 35).

Der 1973 publizierte Nachweis eines Migrations-Inhibitions-Faktors (MIF) (24) bei der endokrinen Opthalmopathie belegte die immunpathogenetische Genese auch dieser Krankheit; der Nachweis des MIF gelingt bei allen endokrin aktiven Ophthalmopathien (35, 36, 37).

Den Lymphozyten wird bei diesen immunpathologischen Prozessen die auslösende Rolle in einem pathogenetischen Ablauf zugeschrieben (35), der dann zur Ausbildung der "endokrinen Augensymptome" führt (34, 38).

Eine Hypothese (19) läßt annehmen, daß thyreoideale Immunglobuline retrograd über Lymphwege den Retrobulbärraum erreichen.

Andererseits weisen der negative TRH-Test und der negative Suppressions-Test darauf hin, daß endokrine Störungen - wenn auch nicht obligatorisch (38) - an der Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie beteiligt sind.

Unsere Untersuchungen erlauben - besonders unter Berücksichtigung der neueren pathogenetischen Vorstellungen und in vitro Methoden - die Feststellung, daß dem EPF keine differentialdiagnostische Bedeutung mehr zukommt und somit sein biologischer Nachweis überflüssig geworden ist.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Für die endokrine Ophthalmopathie gibt es bis heute noch keine typischen oder pathognomischen Augensymptome. Die Kardinalsymptome wie Lidoedem, Exophthalmus und Augenmuskelparese kommen auch bei cardialen, nephrogenen, hepatogenen und allergischen Leiden, sowie bei orbitalen und intracranialen Drucksteigerungen infolge von Zirkulationsstörungen, Blutungen, Entzündungen oder Geschwüren vor.
Die endokrine Genese galt dann als bewiesen, wenn der Suppressionstest negativ ausfiel, das PBJ^{131} über o,25% der Dosis/Liter Serum erhöht war und der EPF-Nachweis im Serum positiv war.

Die vorliegende Arbeit sollte die Frage klären, ob dem EPF (Exophthalmus-produzierender-Faktor) bei der Manifestation der endokrinen Ophthalmopathie eine pathogenetische Rolle zugewiesen werden kann, und ob der biologische Nachweis des EPF im Serum von differentialdiagnostischer Bedeutung ist bei der Frage, ob ein Patient an einer endokrinen Ophthalmopathie leidet.

Es wurde zunächst ein Überblick über die geschichtliche Entwicklung des Begriffs EPF gegeben und im Zusammenhang damit der tierexperimentelle Exophthalmus, seine Meßmethode sowie der Nachweis des EPF im Serum von Patienten geschildert.
Für die Auswertung der Ergebnisse standen die Seren von 88o Patienten zur Verfügung.

Um die mittels Fragebogen katamnestisch erlangten Daten möglichst genau beurteilen zu können, wurde eine Datenverarbeitungsanlage in Anspruch genommen. Die Daten wurden mit einem statistischen Programm aufgeschlüsselt. Zur Untersuchung dieser Ergebnisse wurde in einem gesonderten Programm für alle Fragestellungen die Korrelation der einzelnen Parameter zueinander untersucht.

Wie im Abschnitt 4 beschrieben, wurden die Patienten im Hinblick auf ihre Augensymptomatik mit dem Schweregrad der endokrinen Opthalmopathie, ihre Schilddrüsenfunktion sowie ihre Alters- u. Geschlechtsverteilung untersucht und dabei jeweils der Anteil der positiven EPF-Nachweise dem der negativen EPF-Nachweise gegenübergestellt.

Bei den insgesamt 88o Patienten handelte es sich überwiegend (72,61%) um weibliche Patienten. Der Anteil von positivem und negativem EPF hingegen war bei beiden Geschlechtern gleich.

Die aus den Krankenblättern ersichtlichen Daten waren sehr oft lückenhaft, so daß für die weitere Auswertung nur 551 Patienten in Frage kamen. Bei diesen 551 Patienten war die Verteilung der Geschlechter und der Anteil der positiven bzw. negativen EPF-Nachweise so, wie bei den insgesamt 88o Bestimmungen.
Die meisten Patienten (64,61%) standen im 4.-6. Dezennium und diese Altersverteilung entspricht der bisher beobachteten Manifestation von Hyperthyreosen und endokriner Ophthalmopathie.
Der Hauptteil der Untersuchten wies eine endokrine Ophthalmopathie Grad I auf, mit nur einem Augensymptom und ohne Augenkomplikationen.
Die meisten Patienten (82,o3%) litten nicht an einer Schilddrüsenüberfunktion. In den Unterlagen der Patienten war zu einem größeren Teil zusätzlich zu der Angabe der Schilddrüsendiagnose noch das Ergebnis von Schilddrüsenfunktions- und labor-chemischen Untersuchungen angegeben, so daß die Schilddrüsenfunktion bei diesen Patienten genau charakterisiert war.

Zu 42,47% waren Schilddrüsen-Konsistenz und Schilddrüsenform normal. Etwa gleich viele (43,01%) wiesen eine Struma diffusa auf und 14,52% eine knotige Struma.
Bei jeder Fragestellung wurde der Anteil der Patienten, bei denen der EPF im Serum nachgewiesen werden konnte jeweils denen gegenübergestellt, bei denen der Nachweis negativ ausfiel.

Bei allen diesen Vergleichen war niemals ein signifikanter Unterschied zwischen positivem und negativem EPF-Nachweis festzustellen.
Sämtliche errechneten Korrelationskoeffizienten bestätigten diese statistische Auswertung.
Eine schwache Korrelation konnte lediglich für die Beziehung

EPF : Geschlecht = 0,2146

(bei 551 Beobachtungen) gemacht werden.
Die schwache Korrelation bei

EPF : TRH-Test = 0,20833

wurde aus nur 19 Beobachtungen ermittelt, so daß diese Korrelation höchstens eine Tendenz anzeigen kann.

Die Arbeit läßt erkennen, daß die EPF-Bestimmung nicht geeignet ist, zur Differentialdiagnose einer endokrinen Ophthalmopathie beizutragen.

Der Exophthalmus-produzierende Faktor muß als eine hypothetische Substanz gelten, deren Bedeutung für die Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie offen bleibt.

7. LITERATURANGABEN

1) ALBERT,A: 1945: Zitiert nach HORSTER (10)

2) BERNARD,C: 1852

3) BLAESER,M.: Vorkommen und Bedeutung des Exophthalmus-produzierenden Faktors bei der endokrinen Ophthalmopathie. Dissertation Düsseldorf 1964

4) BLOTTNER,A., DECKART,H., SPITZ,S.: Methodische Probleme zur Bestimmung des Exophthalmus-produzierenden Faktors (EPF) im biologischen Test Radiolog.Radiother. 6. 773 (1975)

5) CAMPBELL,A., TONKS,E.M.: 1955: Zitiert nach HORSTER (10)

6) DER KINDEREN,P.J. et al.: 1960: Zitiert nach HORSTER (10)

7) DOBYNS,B.M., STEELMAN,S.L.: 1953: Zitiert nach HORSTER (10)

8) DOBYNS,B.M., WILSON,L.A.: 1954: Zitiert nach HORSTER (10)

9) DOBYNS,B.M., WRIGHT,A., WILSON,L.A.: Assay of the exopthalmos producing substance in the serum of patients with progressive exopthalmos. J.Clin.Endocr. 21, 648 (1961)

10) HORSTER,F.A.: Tierexperimentelle und klinische Befunde zur Pathogenese und Klinik der endokrinen Ophthalmopathie. Habilitationsschrift, Düsseldorf 1965

11) HORSTER,F.A., SCHLEUSENER,H., SCHIMMELPFENNIG,K.: Die Bedeutung von TSH, LATS und EPF bei verschiedenen Formen der Schilddrüsen-Überfunktion. Dtsch.Med.Wschr. 92, 673 (1967)

12) HORSTER,F.A.: Zur Pathophysiologie und Therapie der endokrinen Opthalmopathie. Verb.Dtsch.Ges.Inn.Med. 76, 771 (1970)

13) HORSTER,F.A.: Endokrine Opthalmopathie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1976)

14) JEFFERIES,W.Mck.: 1949: Zitiert nach HORSTER (10)

15) KLEIN,E., KRACHT,J., KRÜSKEMPERmH.L., REINWEIN,D., SCRIBA,P.C.: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten Dtsch.Med.Wschr. 98, 2249 (1973)

16) KLEIN,E.: Die Schilddrüse. Springer, Berlin-Heidelberg-New-York 2.Auflage 1978

17) KOHN,L.D., WINAND,R.J.: Structure of an exopthalmos-producing factor derived from thyrotropin by partial pepsin digestion. J.Biol.Chem. 25o, 65o3 (1975)

18) KREIDLER,J., HORSTER,F.A.: Endokrine Ophthalmopathie: Differential - diagnose der einseitigen Protrusion bulbi. Diagnostik 6, 328 (1973)

19) KRISS,J.P.: Radioisotopic lymphography in patients with Graves' disease. J.Clin.Endocr. 31, 315 (197o)

2o) KUSCHINSKY,G.: 1933: Zitiert nach HORSTER (10)

21) LOEB,L., BASSETT,R.B.: 1928: Zitiert nach HORSTER (10)

22) LOEB,L., FRIEDMAN,H.: 1932: Zitiert nach HORSTER (10)

23) LOESER,A.: 1934, 1936, 1937: Zitiert nach HORSTER (10)

24) MUNRO,R.E., LAMKT,L, ROW,V.V., VOLPE,R.: Cell-mediated immunity in the exophthalmos of Graves' disease as demonstrated by the migration inhibition factir (MIF) test. J.Clin.Endocr. 37, 286 (1973)

25) PICHARDT,R.C.R., BOERGEN,K.P., HEINZE,H.G.: Endokrine Ophthalmopathie, Internist 15, 497 (1974)

26) PIMSTONE,B.L., HOFFENBERG,R., BLACK,E.: Parallel assays of thyrotropin, long-acting thyroid stimulator and exophthalmos producing substance in endocrine exophthalmos and pretibial myxedéme. J.Clin.Endocr. 25, 189 (1965)

27) REINWEIN,D., FISCHEDICK,O., HORSTER,F.A., PICHARD,R., SCHLEUSENER,H., ULLERICH,K., SCHÜRMANN,K., WENDE,S.: Diagnostik u. Therapie der endokrinen Ophtlamopathie. Dtsch.Med.Wsch. 98, 2249 (1973)

28) ROTHENBUCHNER,G., LOOS,U., BIRK,J., PFEIFFER,E.F.: Welche Bedeutung hat der Exophthalmus-Producing-Factor (EPF) in der Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie?

29) SCHLEUSENER,H.: Pathogenese der "endokrinen" Orbitopathie. Therapiewoche 27, 5845 (1977)

3o) SCHLEUSENER,H.: Pathogenese des Morbus Basedow Internistische Welt 1, 173 (1978)

31) SCHWAR,F., DER KINDEREN,P.J., HOUSTRA-LANZ,M.: Exophthalmos-producing activity in the serum and in the pituitary of patients with Cushing's syndrom and acromegaly. J.Clin.Endocr. 22, 718 (1962)

32) SELLERS,E.A., FERGUSON,J.K.W.: 1949: Zitiert nach HORSTER (10)

33) SOLOMON,H.D., CHOPRA,J.J., SMITH,F.J.: Indentification of subgroup of euthyroid ophthalmopathy. N.Engl.J.Med. 296, 181 (1977)

34) ULLERICH,K., FISCHEDICK,O: Endokrine Ophthalmopathie. Klinische Symptomatik, Klassifikation, diagnostische Einordnung, Behandlungsindikationen. Röntgenblätter 29, 331 (1976)

35) VOLPE,R.: The role of lymphocytes in the aetiology of Graves' disease. In: HERRMANN,J., KRÜSKEMPER,H.L., WEINHEIMER,B.: Schilddrüse 1975 Thieme, Stuttgart 1977

36) VOLPE,R., FARID,N.R., WESTARP,Ch., ROW,V.V.: The pathogenesis of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Clinical endocrinology 3, 239 (1974)

37) WALTHER,E.M.: Zur Bedeutung des Migrations-Inhibitions-Faktors, (MIF) bei der Diagnose der endokrinen Ophthalmopathie.
Dissertation, Düsseldorf 1976

38) WENZEL,K.W.: Variationen der Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimulierten Thyreotropin (TSH)-Antwort im Vergleich zum Schilddrüsen-suppressionstest und den Trijodthyronin (T3)- und Thyroxin (T4)-Serumspiegeln bei sogenannter euthyreoter endokriner Opthalmopathie.
Endokrinologie 66, 67 (1975)

39) WERNER,S.C.: The eye changes of Graves' disease
Mayo Clinic Proc. 47, 969 (1972)

EPF

Name Vorname Geb.Dat.

Gewicht kg Größe cm Geschlecht Alter J

Schilddrüsen-Diagnose zur Zeit der EPF-Bestimmung:

Schilddrüsen-Anamnese:

Andere hormonelle Erkrankungen:

Sonstige Erkrankungen:

Befund:

Halsumfang cm

Struma I, II, III

Konsistenz: weich, fest, derb, verschieblich

Form : diffus, knotig

Verlauf:

Test in vivo:	^{131} Jod up take	Suppressions-Test (Thybon-Test)
nach 2 Std.		
nach 24 Std.		
nach 48 Std.		
Gesamt ^{131}Jod		
PB ^{131} J		

bitte wenden

Test in vitro:

PBJ	Antikörper
ETR	ASR
T_4	Cholesterin
Hamolsky (131_{T3}-Test)	Grundumsatz
-	-
-	-
-	-

Therapie:

Schilddrüsen-Therapie

Hormon-Therapie

Sonstige Therapie

Ophthalmologie:

Exophthalmus-Grad I° Lidoedem, Chemosis
II° Doppelbildersehen (Augenmuskelparese)
III° I + II und Komplikationen

Hertel mm
Augenhintergrund

Sehschärfe
Innendruck
Visus

Anamnese des Exophthalmus,
insbesondere Dauer des Exophthalmus bis zur EPF-Bestimmung:

Korrelations-Koeffizienten von o,2 und mehr

		ermittelt aus Beobachtungen
EPF:Geschlecht	-o,2146	(551)
TRH-Test	o,2o833	(19)
Geschlecht: Hertel rechts	o,22645	(428)
Alter: Familienanamnese	-o,23219	(95)
TRH-Test	-o,56269	(19)
Cholesterin i.S.	o,23171	(236)
E.O.-Grad: Hertel rechts	o,25576	(397)
Hertel links	o,26619	(398)
Augensymptom I	o,3442o	(318)
Augensymptom II	o,24453	(51)
Augenkomplikation	o,2o976	(2o1)
Sehschärfe	o,2741o	(65)
Familienanamnese	o,5359o	(83)
Hertel rechts : Hertel links	o,74288	(428)
Familienanamnese	o,44255	(89)
Hertel links : Hertel rechts		
Augensymptom II	o,26553	(42)
Augenkomplikation	o,35415	(213)
Familienanamnese	o,48924	(89)
Eigenanamnese	o,22653	(33o)
Augensymptome : Sehschärfe	o,32627	(68)
Suppressionstest	o,2o433	(93)
TRH-Test	o,22717	(19)
Augensymptom II : Augenkomplikat.	o,2o917	(7)
Suppressionstest	o,36684	(11)
TRH-Test	o,4714o	(4)
PBJ^{127} i.S.	o,63246	(7)

Augenkomplikation :	Sehschärfe	o,49377	(13)
	Struma	o,22248	(216)
	$R^{13}J$-Test	o,34673	(135)
	T_4 i.S.	o,55575	(36)
	ASR	o,2o287	(18)
Sehschärfe :	$R^{131}J$-Test	-o,21256	(65)
	Suppressionstest	-o,25974	(19)
Familienanamnese :	Suppressionst.	o,6o3o2	(112)
	PBJ^{127}	o,44659	(8o)
	Cholesterin	o,3149o	(29)
	ASR	o,5oooo	(3)
Struma-Schilddrüsendiagnose		o,26896	(471)
	$R^{131}J$-Test	o,2751o	(373)
	TRH-Test	-o,6oooo	(18)
	T_4 i.S.	o,42438	(225)
	Cholesterin i.S.	-o,29348	(219)
	ASR	o,23415	(67)
Schilddrüsendiagnose			
	RJT-Test	o,21825	(367)
	TRH-Test	-o,6656o	(19)
	Cholesterin	-o,2oo34	(224)
$R^{131}J$-Test :	ASR	o,25144	(65)
Suppressionstest :	PBJ^{127}	-o,2o886	(66)
	T_3 i.S.	-o,22148	(83)
	ASR	-o,48795	(16)
TRH-Test :	T_3 i.S.	o,37796	(9)
	T_4 i.S.	-o,79212	(19)
	Cholesterin	o,677oo	(13)
	ASR	o,5164o	(11)
PBJ^{127} i.S. :	T_4 i.S.	o,44383	(47)

Herrn Professor Dr.med.F.A. HORSTER möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die zahlreichen Anregungen und Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit recht herzlich danken.

Für die Erstellung der Programme MEDASS und STAT, sowie für die Unterstützung bei der DV-gerechten Umsetzung meiner Ausgangsdaten danke ich Herrn cand.phys. Hermann Kleier sowie meinem Bruder cand.phys. et cand.chem. Carsten Decker.

L E B E N S L A U F

In Grömitz/Ostholstein wurde ich am 1.7.1945 als Tochter des Dipl.-Ing. Erich Decker und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Krah geboren.

Meine erste Kindheit verlebte ich in Kiel, besuchte dort von 1952 bis 1956 die Volksschule und von Ostern 1956 bis Herbst 1957 das Ricarda-Huch-Gymnasium.

Aus beruflichen Gründen zogen meine Eltern nach Düsseldorf, wo ich zunächst ab Herbst 1957 das Mädchengymnasium Luisenschule II und ab Ostern 1958 das Gymnasium für Frauenbildung der Luisenschule I besuchte. Am 25.2.1966 erhielt ich mein Reifezeugnis mit fachgebundener Hochschulreife.

Zur Erlangung der vollen Hochschulreife legte ich am 23.3.1966 die Ergänzungsprüfung für Mathematik und am 14.3.1968 das "große Latinum" vor dem Schulkollegium in Köln ab.

Im WS 66/67 und im SS 67 studierte ich Biologie und Chemie an der Universität Köln, ließ mich für das WS 67/68 beurlauben und führte dann im SS 68 an der Universität Düsseldorf das Studium fort.

Zum WS 68/69 bekam ich die Zulassung zum Medizinstudium, so daß ich am 11.4.69 meine naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 14.4.71 meine ärztliche Vorprüfung ablegen konnte. Im SS 71 ging ich an die Universität Münster, dort bestand ich am 12.8.74 das Staatsexamen.

Im Juni 1971 heiratete ich den Studenten der Pharmazie Raimund Dreyfürst.

Nach der Medizinalassistentenzeit vom 16.12.74 bis 15.12.75 am St.Vinzenz-Krankenhaus in Düsseldorf erhielt ich die Approbation als Ärztin und begann am gleichen Krankenhaus meine Facharztausbildung für Anaesthesie.